



Lymphome gastrique du MALT

Gastric lymphoma of the MALT

المفهوم المعدي مالت

F Bounjoum, H Harmouche, Z Tazi Mezalek, M Adnaoui, M Aouni, A Maaouni

الملخص : يعتبر من أكثر التّوضعات إصابة من بين اللّمفومات البدائية التي تصيب الأنبوب الهضمي. إنه يصيب النسيج اللّمفاوي للأنبوب الهضمي أو مالت. هناك نوعان : بمقومات المنطقة الجانية للمالت ذات الخلايا الصغيرة ولمفومات من نوع الخلايا الكبيرة. الأعراض السريرية ليست محددة لهذا المرض والتشخيص يرتكز على نتائج التشريح. تحاليل انتشار المرض يجب أن تكون إلزامية للبحث عن إصابة العقد اللّمفاوية البعيدة أو الأحشاء. دور الهليكوباكتر بيلوري المتداخل مؤخراً في إحداث هذه اللّمفومات الخبيثة مكن من إعادة التّفاشات من ضمنها العلاجية. اكتشاف هذه السنوات الأخيرة لوسائل التشخيص بالتشريح المرضي الكيمياء النسيجية والجزئية وأيضاً الإستراتيجيات العلاجية الجديدة مكنت من تحسين الإنذار. العلاج يرتكز أولاً على القضاء على الهليكوباكتر بيلوري في حالة لمفومات المنطقة الجانية ذات الخلايا الصغيرة : العلاج مُقَنَّ. العلاج الكيميائي أو العلاج بالأشعة يُمكن أن يُقْتَرَح إذا لم يكن هناك تحسن بالدواء. بالنسبة للمفومات ذات الخلايا الكبيرة، العلاج الكيميائي يُعتبر العلاج المرجعي مصحوب أولاً بالجراحة أو العلاج بالأشعة. إضافة مضادّات الأجسام ضد CD₂₀ يُمكن أن يُحسّن النتائج.

الكلمات الأساسية : المفهوم المعدي مالت.

Résumé : Il constitue la localisation la plus fréquente parmi les lymphomes primitifs du tube digestif, issu du tissu lymphoïde du tube digestif ou MALT. On distingue deux types : les lymphomes diffus à grandes cellules B. La clinique est non spécifique et le diagnostic repose sur les résultats de la biopsie. Le bilan d'extension doit être systématique à la recherche d'une atteinte ganglionnaire à distance ou viscérale associée. Le rôle de l'hélicobacter pylori récemment impliqué dans la genèse de ces lymphomes malins a relancé tous les débats y compris thérapeutiques. La découverte, ces dernières années, d'outils diagnostic anatomopathologiques, immunohistochimiques et moléculaires et aussi de nouvelles stratégies thérapeutiques performantes a contribué à améliorer le pronostic. Le traitement repose en premier sur l'éradication de l'hélicobacter pylori. Dans les lymphomes de la zone marginale à petites cellules, une chimiothérapie et/ou une radiothérapie pourra être proposée, s'il n'y a pas d'amélioration après traitement de l'hélicobacter pylori. Dans les lymphomes diffus à grande cellules B, la chimiothérapie est le traitement de référence associé ou non à la chirurgie ou à la radiothérapie. L'adjonction d'anticorps anti-CD20 pourra améliorer les résultats.

Mots clés : lymphome gastrique du MALT.

Abstract : It is the most frequent location of the primary digestive tract lymphoma, originally from the lymphoid tissue of the digestive tract or MALT. We distinguish two types: the marginal zone lymphoma of malt and diffuse large B cell lymphoma. The clinical symptoms are not specific and the diagnosis depend on the biopsy results. The disease staging is systematic looking for remote associated nodal or visceral involvement. The role of the Hélicobacter pylori recently implied in the genesis of these malignant lymphomas reopened all the debates including the therapeutic. The discovery in the latter years of anatomopathological, immunohistochemical and molecular diagnosis tools and also new efficient therapeutic strategies contributed to improve the prognosis. The treatment is based on the helicobacter pylori eradication. The marginal zone lymphoma treatment is consensual and well codified, chemotherapy and /or radiotherapy can be proposed if no improvement. For the diffuse large B cell lymphoma the chemotherapy is the standard treatment associated or not with surgery or radiotherapy. The addition of the CD 20 antibody can improve the results.

Key Words : Gastric lymphoma of the MALT

Tiré à part : F. Bounjoum, Service de Médecine Interne, Médecine A, hôpital Ibn Sina Rabat CHU de Rabat - Maroc

Introduction

Le lymphome gastrique fait partie des lymphomes primitifs du tube digestif [1]. Il est issu du tissu lymphoïde annexé aux muqueuses (Mucosa - Associated - Lymphoid - Tissue « MALT»), ce qui leur confère des caractéristiques différentes des lymphomes ganglionnaires [2-4]. Ces dernières années, des progrès dans la connaissance de la physiopathologie de ces lymphomes ont contribué, avec l'amélioration des outils diagnostic et thérapeutiques, à leur meilleure prise en charge [2,5].

Epidémiologie et étiopathogénie

Epidémiologie

Le lymphome gastrique demeure une affection rare puisqu'il ne représente que 3% des tumeurs malignes de l'estomac mais reste la forme la plus fréquente parmi les lymphomes primitifs du tube digestif. Les données des registres de cancers de 14 pays ont rapporté une incidence de ces lymphomes de 0,21 pour 100 000 habitants. Certaines études épidémiologiques ont montré que cette incidence augmentait de 3,5 % par année [1,2, 6] .

Etiopathogénie

L'étiologie des lymphomes gastriques est inconnue, mais de nombreux facteurs prédisposants ont été incriminés [2,6-8]. Récemment l'hélicobacter pylori a été impliqué dans la pathogénie du lymphome gastrique [2,9]. Une étude cas-témoin initiée dans une cohorte a confirmé le lien étroit entre l'infection à hélicobacter pylori et le lymphome gastrique quelque soit son degré de malignité histologique [2,10]. En cas d'infection antérieure ou actuelle à hélicobacter pylori le risque relatif de survenu d'un lymphome gastrique est de 6,3.

L'hélicobacter pylori stimule la libération de cytokines par les cellules T activées, ce-ci provoque la prolifération de cellules lymphomateuses B gastriques, ce qui pourrait expliquer la propriété de ces lymphomes de rester longtemps localisés. Les résultats des travaux

de la biologie moléculaire suggèrent que la réponse inflammatoire de l'infection à hélicobacter pylori et ses conséquences à long terme entraîne une altération de l'ADN comme la trisomie 3, t (1 ;14), t (11 ;18) retrouvées dans l'infiltrat lymphoïde [2,11,12] . L'apparition de la mutation ou la délétion du gène P53 pourrait correspondre à une transformation du lymphome de faible en haut grade de malignité [2,11].

Anatomopathologie et classification

Au niveau de l'estomac la prolifération lymphocytaire se fait essentiellement à partir des lymphocytes B. On distingue deux entités :

Les lymphomes de la zone marginale du MALT à petites cellules et les lymphomes B diffus à grandes cellules.

Les lymphomes de la zone marginale du MALT à petites cellules.

Couramment désignés « lymphome du MALT », dénommés selon la nouvelle classification générale des lymphomes OMS de 2001, lymphomes de la zone marginale du MALT [2,13,14]. Ce sont des lymphomes de faible degré de malignité, d'évolution généralement localisée et peuvent se transformer en un lymphome de haut grade de malignité. Histologiquement, ils sont caractérisés par une infiltration du chorion de cellules lymphoïdes de petites taille appelés « centrocyte-like » issu de la zone marginale, une hyperplasie lymphoïde folliculaire et des lésions lymphoépithéliales. L'étude immunohistochimique démontre le phénotype B (CD20+, CD79 a+) de la population tumorale. La polymérase chaîne réaction (PCR) peut mettre en évidence des anomalies cytogénétiques dont les fréquemment rencontrées sont la trisomie 3 (50-60%) et la translocation t (11 ;18) (20-50%).

Les lymphomes B diffus à grandes cellules

Relativement fréquents (70%), les caractères immunohistochimiques sont les mêmes que les lymphomes à petites cellules. Ils peuvent résulter d'une transformation probable

d'un lymphome de la zone marginale du MALT ou provenir d'un lymphome à grandes cellules prenant naissance de novo [2,15,16].

Diagnostic

Les signes cliniques des lymphomes gastriques sont non spécifiques. On peut avoir des signes de dyspepsie, ou des douleurs ulcéreuses ou parfois un tableau d'hémorragie digestive. La plupart des malades ont entre 50-70 ans au moment du diagnostic, il existe une prédominance masculine. L'état est généralement conservé au moment du diagnostic. L'aspect endoscopique de l'estomac montre une ou plusieurs ulcérations, un épaississement des plis, parfois des érosions ou un simple érythème. Le diagnostic est posé sur les résultats de la biopsie (98%) [2,16-18]. La recherche de l'helicobacter pylori doit être systématique, et la sérologie doit être aussi systématique même en l'absence de la bactérie à l'histologie. La culture est pratiquée en cas de résistance au traitement.

Bilan d'extension

Malgré que les lymphomes gastriques sont dans plus de 95% localisés au moment du diagnostic, le bilan d'extension doit néanmoins être systématique à la recherche d'une atteinte ganglionnaire à distance ou viscérale associée par tomodensitométrie (TDM). Aussi, une atteinte du reste du tube digestif est systématiquement recherchée par endoscopie digestive haute et basse avec biopsies systématiques sur toute anomalie suspecte et systématique dans l'iléon. L'examen ORL doit comprendre une TDM du cavum et/ou endoscopie. Une biopsie médullaire est aussi indispensable. L'échoendoscopie de l'estomac est un examen utile pour le bilan initial et le suivi sous traitement médical, elle apprécie mieux que la TDM l'extension pariétale (sensibilité 80% et spécificité 100%), et le caractère pathologique des ganglions (sensibilité 100% et spécificité 70%) [2,19, 20]. En revanche, elle sous estime l'extension en superficie du lymphome ne permettant pas de guider l'importance de la résection gastrique éventuelle. Au terme de ce bilan le lymphome gastrique pourra être alors

classé en quatre stades selon la classification de Ann-Arbor modifiée par Musshoff pour le tube digestif. (tableau I).

Tableau I : Evaluation de l'extension des LNH en stade selon la classification d'Ann-Arbor révisée par Musshoff [2]

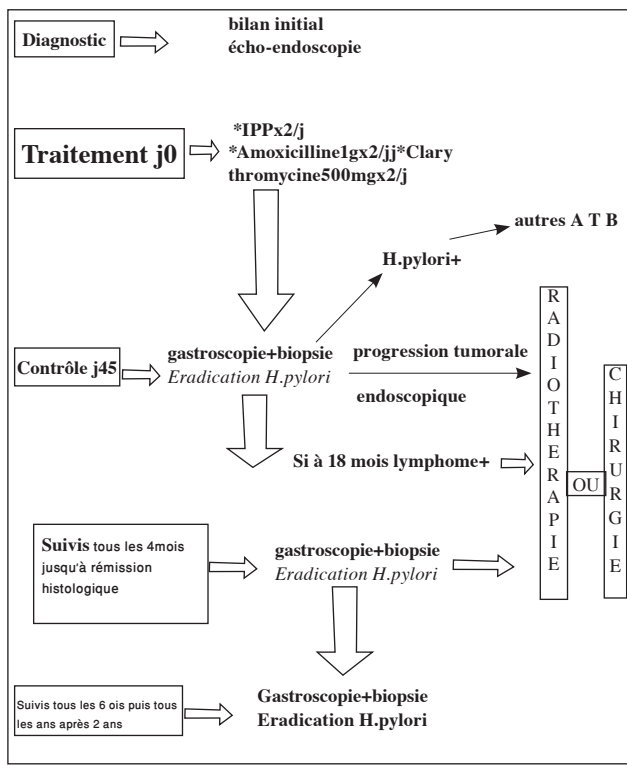
Stade IE	Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif sans atteinte ganglionnaire
Stade IIE	Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif et des ganglions régionaux sans atteinte extra abdominale. Modification de Musshoff : Stade IIE = atteinte des seuls ganglions contigus ;
Stade IIIE	Atteinte localisée du tube digestif associée à une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
Stade IV	Atteinte d'un ou plusieurs organes extra ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire associée

Traitement

Le lymphome gastrique de la zone marginale du MALT à petites cellules

Il s'agit essentiellement de lymphomes gastriques localisés (96%). Dans près de 80% des cas le lien avec une infection chronique à helicobacter pylori a été établie, ce qui a amené à proposer en premier une éradication de la bactérie [2,22]. Dans 25% des cas, la résistance à l'éradication de l'helicobacter pylori se voit dans les lymphomes gastrique du MALT exprimant une t (1 ;14) et t (1 ;2) [21]. Le traitement et le suivi de ces lymphomes sont actuellement relativement bien codifiés et consensuels parmi les européens (figure 1) [1,2]. La régression histologique peut s'observer entre le sixième et le dix-huitième mois après le traitement de l'helicobacter pylori. Les contrôles endoscopiques étant faits tous les quatre mois la première année puis tous les six mois pendant deux ans, ces patients sont suivis ensuite annuellement (clinique, endoscopie et biopsies) pendant au moins deux ans. Il est maintenant admis que 80% des lymphomes gastriques au statut helicobacter pylori positif, de stade IE peuvent régresser après éradication de la bactérie, alors que les stades IIE ont peu de chance de régresser [23-25]. Les chances de rémission sont d'autant plus importantes que l'atteinte pariétale est limitée à la muqueuse voire à la sous-muqueuse à l'échoendoscopie

Fig 1 : Lymphome gastrique de la zone marginale



[1, 2]. La rémission ne pourra être affirmée qu'en l'absence de prolifération lymphomateuse à l'histologie lors de deux contrôles successifs [2,26,27]. C'est en l'absence de régression histologique du lymphome gastrique après un suivi suffisamment long (18 mois) ou en cas de persistance d'une ulcération importante à l'endoscopie aux premiers contrôles ou en cas de progression tumorale que se discute une autre alternative thérapeutique. C'est aussi le cas des lymphomes gastriques au statut *helicobacter pylori* négatif ou on a le choix entre un traitement locorégional ou une chimiothérapie. Les malades porteurs de la translocation t(11;18) sont actuellement mis d'emblée sous l'association de Chlorambucil et Rituximab [26, 27]. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle dans les lymphomes gastriques de faible malignité d'expérience suffisante pour recommander la chimiothérapie.

Malheureusement aucun protocole de chimiothérapie n'a clairement démontré son efficacité. Néanmoins, deux équipes ont évalué, pour les lymphomes gastriques localisés, de faible malignité une monochimiothérapie au long cours (agents alkylants le plus souvent) et rapportent

des rémissions initiales allant de 34 à 75% [2,15,28]. En cas d'absence de rémission vraie par chimiothérapie un traitement locorégional doit être proposé. La résection chirurgicale complète du lymphome dans les localisations gastriques a prouvé dans 5 études une survie globale à 5 ans proche ou égale à 100%. Celle-ci est limitée par la difficulté d'apprécier l'étendue locorégionale du lymphome en préopératoire, en plus de l'existence des formes multifocales. Devant ces situations, on peut proposer une gastrectomie totale qui a un avantage surtout dans les grosses tumeurs ou en cas d'adénocarcinome associé, mais reste un geste lourd avec une morbi-mortalité élevée. Certains auteurs reculent devant l'importance du geste surtout en cas de simple infiltrat lymphomateux résiduel après éradication de la bactérie. La radiothérapie exclusive en cas d'échec du traitement antibiotique est une alternative à la chirurgie, et ses résultats dans les lymphomes gastriques sont en cours d'évaluation.

Les lymphomes diffus à grande cellule B

En plus du traitement de l'*helicobacter pylori*, la chimiothérapie est le traitement de référence, avec en cas de masse résiduelle, possibilité d'exérèse secondaire ou de radiothérapie. Dans les formes localisées extensives l'intérêt de la résection chirurgicale première est controversé. Dans les lymphomes gastriques localisés de taille limitée, l'intérêt de la chirurgie première peut être bénéfique pour certains auteurs, mais la chimiothérapie première [29] qui tend à supplanter la chirurgie première peut être efficace y compris chez les sujets âgés [30]. L'association de la radiothérapie et la chimiothérapie est une des options à proposer aux patients et l'adjonction des anticorps anti-CD20 améliore les résultats de cette association.

Conclusion

Le lymphome gastrique du MALT demeure une affection rare. L'introduction de nouvelles techniques diagnostiques et la découverte du rôle de l'infection de l'*helicobacter pylori* ont permis une meilleure compréhension de la pathogénie de ses lymphomes ainsi qu'une prise en charge thérapeutique mieux adaptée.

Références

1. Ruskoné-Fourmesttraux A, Lavergne- Slove A, Delmer A. Lymphomes primitifs du tube digestif. EMC-Hématologie 2005 ; 2 : 259-275.
2. Ruskoné-Fourmétraux A. Les lymphomes du MALT. Rev med interne 2004 ; 25 : 573-81.
3. Chan JK. Gastrointestinal lymphomas : an overview with emphasis on new findings and diagnostic problems. Semin Diagn Pathol 1996; 13: 260-96.
4. Gurney ka, Cartwright RA, Gilman EA. Descriptive epidemiology of gastrointestinal non Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. Br J Cancer 1999;79:1929-34
5. Ruskoné- Fourmesttraux A, Rambaud JC. Gastrointestinal lymphoma : prevention and traitment of early lesions. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15: 337-54.
6. Wotherspoon AC. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. Yale J Biol Med 1996; 69 : 61-8
7. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L et al. Helicobacter pylori infection and gasstic lymphoma. N Engl J Med 1994; 330 : 1267-71.
8. Du MQ. Molecular Biology of Gastric MALT Lymphoma: Application in clinical management. Hematology 2002; 7: 339-4.
9. Du M, Diss TC, Xu C et al. Ongoing mutation in MALT Lymphoma immunoglobulin gene suggests that antigen stimulation plays a role in the clonal expansion. Leukemia, 1996; 10: 1190-97.
10. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organisation Classification of tumours. Lyon: IARC Press. 2001.
11. Isaacson PG, Spencer J, Wright DH. Classifying primary gut lymphomas. Lancet 1988; 2 : 1148-9
12. Montalban C, Castrillo JM, Abraira V et al. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic in 143 patients. ANN Oncol 1995; 6 : 355-62
13. Rukon Fourmétraux A, Aegerter P, Delmer A et al. Primary digestive tract lymphoma ; a prospective multicentric study of 91 patients. Groupe d'étude des lymphomes digestifs. Gastroenterology 1993; 105 : 1662-71.
14. Kolve ME, Fischbach W, Wilhelm M. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: requirements for diagnosis and staging. Recent results Cancer Res 2000; 156: 63-8
15. Taal BG, Boot Hn Vn Heerde P, de Jong D, Hart AA et al. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. Gut 1996; 39 : 556-61.
16. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment Oof mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. J Clin Oncol 1998; 16 : 1916-21
17. Plazzo L, Roseau G, Ruksone- Fourmesttraux A et al. Endoscopic ultrasonography in the local stagins of primary gastric lymphoma. Endoscopy 1993; 25 : 502-8
18. Milena T, Balint B, Jevtic M et al. Primary gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma : clinical data predicted treatment outcome. World Gastroenterol 2008 April. 14 (15) : 2388-93.
19. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993; 342 : 575-7
20. Isaacson PG. The malt lymphoma concept updated. Ann Oncol 1995; 6 : 319-20.
21. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B et al Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of félicobacter pylori infection. MALT Lymphoma study group. Lancet 1995; 345 : 1591-4.
22. Montalban C, Santon A, Boixeda D et al. Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid issue lymphoma in stage I with hélicobacter pylori éradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. Haematologica 2001; 86 : 609-17
23. Ruskoné-Fourmesttraux A, Lavergne A, Aegerter PH et al . Predictive factors for regression of gastric MALT

lymphoma after *helicobacter pylori* treatment . Gut 2001; 48 : 297-303.

24. Sachmann M, Morgner A, Rudolph B et al . Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma study Group. Gastroenterology 1997; 113 : 1087-90

25. Dechier J6C, Lévy M, Charachon A et al. Chimiothérapie du lymphome du MALT. Gastroenterol Clin Biol 2006; 30 : 120-105.

26. Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro G et al. Influence of translocation on response to conservative treatment of MALT gastric lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23: 5061-6

27. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade-B-cell mucosa-

associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. J Clin Oncol 1995; 13 : 2524-9

28. Ben-Salah H, Ghorbel L, Krichen MS et al. Intérêt de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes gastriques agressifs localisés. Cancer Radiothérapie 2008 : 1-6

29. Pfeundschuh M, Trumper L, Csterborg et al. CHOP-like chimiothérapie plus rituximab versus CHOP-like chimiothérapie alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma : a randomised controlled trial by the Mabthéra International Trial. Lancet Oncol 2006; 7 : 379-91.

30. Radaszkiewicz T, Drgosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. Gastroenterology 1992; 102 : 1628-38.